

Rola limfocytów $\gamma\delta$ T w patogenezie oraz odpowiedzi na leczenie biologiczne chorób autoimmunizacyjnych stawów

Streszczenie

Choroby autoimmunologiczne, w tym choroby reumatyczne, stanowią istotny problem współczesnej medycyny, ze względu na swoją przewlekłość, złożoną etiopatogenezę oraz duży wpływ na jakość życia pacjentów. Ich rozwój jest wynikiem zaburzonej homeostazy układu odpornościowego, w której dochodzi do utraty tolerancji immunologicznej i generowania reakcji skierowanych przeciwko własnym antygenom. Skutkiem tego procesu jest przewlekły stan zapalny, prowadzący do uszkodzenia tkanek i stopniowego postępu choroby. Do najczęściej występujących chorób o takim mechanizmie należą reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Obie jednostki chorobowe różnią się obrazem klinicznym, jednak ich wspólną cechą jest przewlekła aktywacja komórek układu immunologicznego, zwłaszcza limfocytów T i B, oraz nadprodukcja cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. *Tumor Necrosis Factor Alpha*, TNF- α), interleukina (IL-) 1 β , czy IL-6. Wprowadzenie terapii biologicznych, w tym inhibitorów TNF- α , stanowiło przełom w leczeniu tych chorób, znacząco poprawiając skuteczność terapii i rokowanie pacjentów. Niemniej jednak, mimo postępu terapeutycznego, znaczna część chorych nie osiąga pełnej remisji, a odpowiedź na leczenie wykazuje istotne zróżnicowanie osobnicze, co wskazuje na potrzebę identyfikacji biomarkerów prognostycznych i opracowania spersonalizowanych strategii terapeutycznych.

W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie budzi rola mniej poznanych subpopulacji komórek odpornościowych, takich jak limfocyty $\gamma\delta$ T, które łączą cechy odporności wrodzonej i adaptacyjnej. Komórki te, stanowiące niewielki odsetek populacji limfocytów T w krwi obwodowej, charakteryzują się unikalnym receptorem TCR $\gamma\delta$, umożliwiającym rozpoznawanie antygenów niezależnie od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (ang. *Major Histocompatibility Complex*, MHC). Dzięki temu limfocyty $\gamma\delta$ T mogą reagować szybciej niż klasyczne limfocyty $\alpha\beta$, pełniąc funkcję „pomostu” między wczesną odpowiedzią zapalną a odpowiedzią nabywaną w czasie życia. Komórki te wykazują szeroki repertuar receptorów powierzchniowych, zbliżony do komórek NK, co umożliwia im zarówno działanie cytotoksyczne, jak i immunoregulacyjne. Ponadto wydzielają liczne cytokiny, w tym IL-17, IL-5 oraz IL-9, które odgrywają istotną rolę w modulowaniu odpowiedzi zapalnej i aktywności choroby. IL-5 stymuluje różnicowanie i aktywność eozynofili, a IL-9 może wykazywać działanie dwoiste – wspomagać mechanizmy obronne lub sprzyjać utrzymywaniu przewlekłego zapalenia w tkankach.

W niniejszej pracy podjęto próbę określenia znaczenia polimorfizmów genetycznych w genach kodujących cytokiny Th2 (IL-5, IL-9) oraz receptory powierzchniowe komórek $\gamma\delta$ T (NCR3, FC γ R3A, DNAM-1) w patogenezie i odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF- α u pacjentów

z RZS i ZZSK. Analiza polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) wskazała, że obecność określonych wariantów genetycznych może wpływać na przebieg choroby oraz skuteczność terapii biologicznej. Allel A w polimorfizmach rs2069812 (*IL5*) oraz rs2069885 (*IL9*) korelował z lepszą odpowiedzią kliniczną i niższymi wartościami markerów zapalnych takich jak białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*, CRP), czy wizualna skala bólu (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS) u pacjentów poddanych terapii anty-TNF. Wyniki te sugerują, że zmienność genetyczna w obrębie genów kodujących cytokiny może wpływać na ich ekspresję, a tym samym na aktywność limfocytów $\gamma\delta$ T i nasilenie stanu zapalnego.

Dalsze analizy obejmowały warianty genów kodujących receptory powierzchniowe: *NCR3* rs1052248, *FCyR3A* rs396991 oraz *DNAM-1* rs763361. Polimorfizmy te wykazywały związki z parametrami klinicznymi pacjentów, w tym z aktywnością zapalną i odpowiedzią na leczenie. Szczególnie interesujące okazały się wyniki dotyczące wariantu *NCR3* rs1052248, który mógł wpływać na różnicowanie przebiegu RZS oraz reakcję na leczenie anty-TNF, a także polimorfizmu *FCyR3A* rs396991, związanego z wartościami CRP i skalą VAS. Choć wyniki te mają charakter wstępny, stanowią ważną przesłankę do dalszych badań nad rolą genetycznych uwarunkowań odpowiedzi na leczenie biologiczne.

Równolegle przeprowadzono analizę fenotypową komórek $\gamma\delta$ T u pacjentów z RZS, koncentrując się na ekspresji ich receptorów powierzchniowych oraz związku tych parametrów z aktywnością choroby. Stwierdzono istotnie niższą liczebność komórek $\gamma\delta$ T we krwi obwodowej w porównaniu z grupą kontrolną, co może odzwierciedlać ich migrację do tkanek objętych procesem zapalnym lub stan funkcjonalnego wyczerpania. Komórki $\gamma\delta$ T pacjentów z RZS wykazywały zwiększoną ekspresję receptorów hamujących, takich jak TIM-3, TIGIT i PD-1, oraz obniżoną ekspresję receptorów aktywujących, m.in. CD27, CD28 i DNAM-1. Dodatkowo zaobserwowano wzrost odsetka komórek terminalnie zróżnicowanych, co sugeruje przewlekłą stymulację antygenową i długotrwałą aktywację immunologiczną.

Analiza korelacji między ekspresją receptorów powierzchniowych a parametrami klinicznymi wykazała, że mniejszy odsetek komórek $\gamma\delta$ T oraz wyższa ekspresja receptorów hamujących wiąże się ze zwiększoną aktywnością choroby i nasileniem objawów klinicznych. Dodatkowo testy ROC wskazały, że liczebność komórek $\gamma\delta$ T i ekspresja ich receptorów mogą stanowić wartościowe parametry wspomagające diagnostykę, ocenę progresji choroby oraz indywidualizację terapii. W trakcie leczenia inhibitorami TNF- α zaobserwowano tendencję, w której spadek liczebności komórek $\gamma\delta$ T oraz ekspresji TCR $\gamma\delta$ korelował ze słabszą odpowiedzią kliniczną, co sugeruje, że monitorowanie zmian fenotypowych tych komórek może mieć znaczenie prognostyczne dla oceny skuteczności terapii biologicznej.

Uzyskane wyniki wskazują, że limfocyty $\gamma\delta$ T pełnią istotną rolę w patogenezie RZS oraz w odpowiedzi immunologicznej na leczenie biologiczne. Ich ilościowe i jakościowe zaburzenia – obejmujące zmniejszenie liczebności, wzrost ekspresji receptorów hamujących oraz utratę receptorów aktywujących – mogą przyczyniać się do dysregulacji odpowiedzi immunologicznej i utrzymywania stanu zapalnego. Z kolei analiza genetyczna potwierdza, że polimorfizmy w genach kodujących cytokiny i receptory powierzchniowe komórek $\gamma\delta$ T mogą

modulować odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF- α . Integracja danych genetycznych i immunofenotypowych pozwala na głębsze zrozumienie indywidualnych mechanizmów odpowiedzi pacjentów, co otwiera perspektywy dla identyfikacji biomarkerów predykcyjnych i rozwoju medycyny spersonalizowanej w reumatologii